# Quantitative und Qualitative Veränderung der Magensaftsekretion bei Epontolnarkosen

Reinhart Schmidt

1972

Aus der Anaesthesieabteilung der chirurg.Poliklinik München
Vorstand: Prof.Dr.med.A.Doenicke
Direktor: Prof.Dr.med.F.Holle

---

# QUANTITATIVE UND QUALITATIVE VERÄNDERUNG DER MAGENSAFT-SEKRETION BEI EPONTOL-NARKOSEN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität München
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Reinhart Schmidt
aus München

München 1971

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.Doenicke

Dekan: Prof.Dr.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.7.72

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

"Uni"-Druck, München-4o, Amalienstr.85

# Inhaltsverzeichnis


| | Seite |
|---|---|
| I. Einleitung | 1 |
| II. Thematik | 2 |
| III. Methodik | 3 |
| IV. Ergebnisse | |
| Quantitative Auswertung | |
| Serie A | 4 |
| Serie B | 6 |
| Qualitative Auswertung | |
| Serie A | 11 |
| Serie B | 12 |
| Kontrollserie C mit Cremophor | |
| Quantitative Auswertung | 15 |
| Qualitative Auswertung | 16 |
| V. Diskussion | 17 |
| VI. Zusammenfassung | 19 |
| VII. Literatur | 20 |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553803_0088

# E I N L E I T U N G

In vorausgegangenen Versuchen über das Kurzzeitnarkotikum E p o n t o l konnte von mehreren Autoren+) gezeigt werden, dass eine Vertiefung der Narkose, ebenso wie ihr beschleunigter Eintritt, in direkter Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit steht; d.h., daß die erwünschte Hauptwirkung des Narkotikums durch eine beschleunigte Injektionszeit in grösserem Umfange erreicht wird.
Zwar wurde von anderen Autoren+) prinzipiell schon das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen untersucht -so konnte vor allem eine erhöhte Histaminausschüttung nachgewiesen werden. Bisher blieb jedoch die Abhängigkeit dieser Nebenwirkung von der Injektionsgeschwindigkeit unberücksichtigt.
In dieser Arbeit wird versucht, die Abhängigkeit der bisher als Hauptnebenwirkung erkannten Histaminausschüttung von der Injektionsgeschwindigkeit darzustellen.
Da jedoch im Rahmen dieser Versuchsreihe eine direkte Histaminbestimmung nicht möglich war, wurde die qualitative und quantitative Veränderung des Magensaftes als Parameter untersucht.

---

+) A.Doenicke et alt.
+) W.Lorenz et alt.

# THEMATIK

Die Versuche wurden unterteilt in 3 Serien:

Serie A: Abhängigkeit der qualitativen und quantitativen Magensaftproduktion von der Injektionsgeschwindigkeit.
Bei allen Versuchen lag die Langsaminjektion vor der Schußinjektion. Der zeitliche Abstand zwischen Langsam- und Schußinjektion lag zwischen 2 und 3 Monaten.

Serie B: Abhängigkeit der qualitativen und quantitativen Magensaftproduktion von der Injektionsgeschwindigkeit unter Berücksichtigung der zeitlichen Reihenfolge der verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten.

I: Die Langsaminjektion liegt vor der Schußinjektion (zeitlicher Abstand 2 - 3 Wochen).
Diese Gruppe kann gleichzeitig als Kontrolle der Serie A dienen.

II: Die Schußinjektion liegt vor der Langsaminjektion (zeitlicher Abstand 2 - 3 Wochen).

Da sich Epontol aus dem Wirkstoff Propanidid (3-Methoxy-4-(N,N-diäthylcarbamoylmethoxy)-phenylessigsäure-n-propylester) und dem Lösungsvermittler Cremophor (84% ORPE (oleum ricini polyoxylaethylat) und 16% einer Mischung aus Polyglykolen und Glycerin-Polyglykolaether) zusammensetzt, wurde in

Serie C: Die Beeinflussung der qualitativen und quantitativen Magensaftproduktion durch Cremophor EL untersucht.

# METHODIK

## Versuchsanordnung

Die Narkosen und Untersuchungen wurden an 15 freiwilligen, anamnestisch gesunden Versuchspersonen vorgenommen. Es stellten sich Studenten im Alter von 24 bis 3o Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 60 und 80kg zur Verfügung. Sämtliche Probanden mussten mindestens 12 Stunden vor Versuchsbeginn nüchtern bleiben.
Versuchsbeginn war jeweils vormittags zwischen 7 und 10 Uhr 30 Min. Vor der Injektion von Epontol bezw. von Cremophor legten wir eine Nasogastralsonde zur Abnahme des Magensaftes. Der periphere Blutdruck wurde während des Versuchsablaufs nach Riva-Rocci kontrolliert.
Aus einer in der vena cephalica bezw. in der vena mediana cubiti liegenden Braunüle wurden zeitlich parallel zur Magensaftentnahme jeweils 10ml Blut zur Bestimmung des Plasma- bzw. Vollblut-Histamingehaltes entnommen (1).
Das Narkotikum Epontol bzw. der Lösungsvermittler Cremophor wurden in eine Vene des gegenseitigen Armes injiziert.
Die Injektionszeiten von Epontol betrugen je nach Serie 30 sec. (im folgenden als Langsaminjektion bezeichnet) oder 10 sec. (im folgenden als Schußinjektion bezeichnet). Die Injektionszeit von Cremophor EL betrug 30 sec. Die Menge der injizierten Substanzen wurde bei allen Versuchsgruppen mit 7mg/kg KGW konstant gehalten.
Die Entnahme des Magensaftes erfolgte 3,6,10,15,20,30 Minuten nach Injektion von Epontol bzw. Cremophor.

---

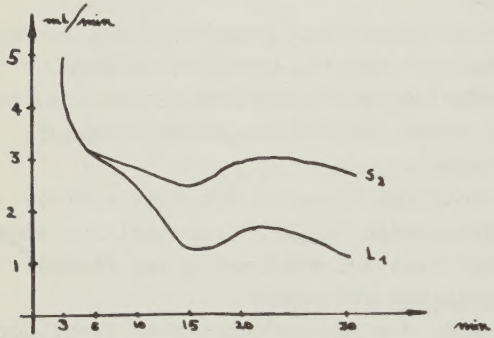
(1) w.Lorenz et alt.

Die quantitative Auswertung (in ml) des produzierten Magensaftes erfolgte in Meßzylindern.
Zur qualitativen Auswertung, d.h. zur Bestimmung des pH-Wertes des Magensaftes, wurden jeweils 5ml des zu einem der umseitig genannten Zeitpunkte entnommenen Magensaftes mit einem Glaselektroden-pH-Meter gemessen.

## E R G E B N I S S E !

### Serie A

1. Quantitative Auswertung:




$L_1$ = Langsam-Inj.
$S_2$ = Schuß-Inj.

Abb.1

Abb.1 zeigt die Mittelwertskurven der Magensaftsekretion bei Langsam- und Schuß-Injektion. Die Mittelwerte der Minutensekretionsleistung (ml/min) von 5 Versuchspersonen wurden auf der Ordinate eingetragen; die jeweiligen Entnahmezeiten sind auf der Abszisse abzulesen.
Beide Kurven zeigen bei 3 min. ein Sekretionsmaximum; ein linearer Abfall liegt nicht vor. Nach einem anfänglichen Sekretionsabfall von 37,4% (Schuß-Injektion) bzw. 33,4% (Langsam-Injektion) erfolgt bis zum Zeitpunkt 10 min. nach der Epontolinjektion nur ein geringgradiger Abfall. Nach einem erneuten Abfall bis zum Zeitpunkt 15 min. kommt es zu einem

leichten Sekretionsanstieg, der jedoch nicht mehr als direkte Auswirkung der Epontol-Injektion anzusehen ist.
Wie aus Abb.1 zu entnehmen ist, laufen beide Kurven weitgehend parallel.

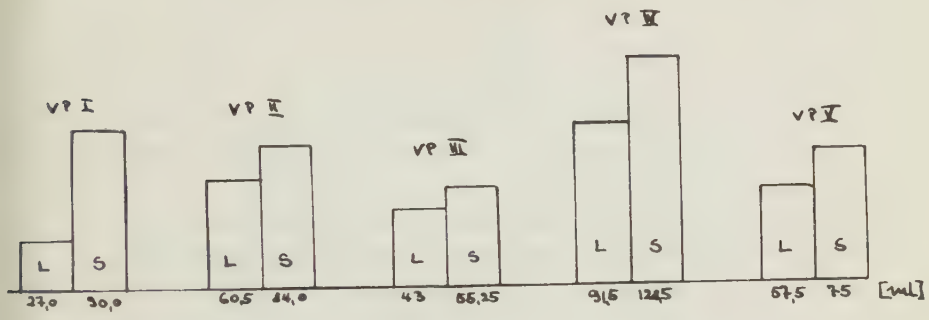



Abb.2

Abb.2 zeigt eine Gegenüberstellung der Gesamt-Magensaftsekretion jeweils nach Schuß- und Langsam-Injektion.
Die Gesamtsekretion während der Versuchsdauer von 3o min. liegt bei allen Versuchspersonen nach der Schuß-Injektion höher.
Betrachtet man die mittlere Magensaftproduktion (ml/min) der einzelnen Versuchspersonen während der Versuchsdauer (3o min), dann liegen die Werte bei der Schuß-Injektion im Durchschnitt um 75,25% (28,5% bis 122%) höher als bei der entsprechenden Langsaminjektion.

| VP | L ml/min | S ml/min | Diff. % |
|---|---|---|---|
| I | 1,35 | 3,0 | 122 |
| II | 2,008 | 2,8 | 39,5 |
| III | 1,433 | 1,84 | 28,5 |
| IV | 3,05 | 4,29 | 40,7 |
| V | 1,815 | 2,5 | 37,0 |

Tab.1

Serie B

1. Quantitative Auswertung.
Bei den bisherigen Versuchen war in allen Fällen der Schuß-Injektion die Langsam-Injektion in einem Abstand von 3 - 6 Monaten vorausgegangen.
In Serie B erhielten 3 Versuchspersonen -wie in der ersten Serie- zuerst die Langsam-, dann die Schuß-Injektion; bei 3 weiteren Versuchspersonen wurde jedoch die obengenannte Reihenfolge geändert, d.h. die Schuß-Injektion ging der Langsam-Injektion voraus.
Die Ergebnisse der ersten Gruppe konnten gleichzeitig als Kontrolle der Ergebnisse von Serie A gewertet werden. Dabei kam es zu folgenden Übereinstimmungen:
Der Eintritt der maximalen Säureproduktion ist sowohl von der Injektionsgeschwindigkeit als auch von der Reihenfolge der Applikationsarten -bezogen auf die Injektionsgeschwindigkeiten- unabhängig. Im Bereich einer Serie gilt diese Aussage absolut. Die im Rahmen der beiden Serien auftretende Streuung des Eintritts der Maxima zwischen 3 und 10 Minuten ist anschliessend zur Diskussion gestellt.
(Abb.3 und 4).

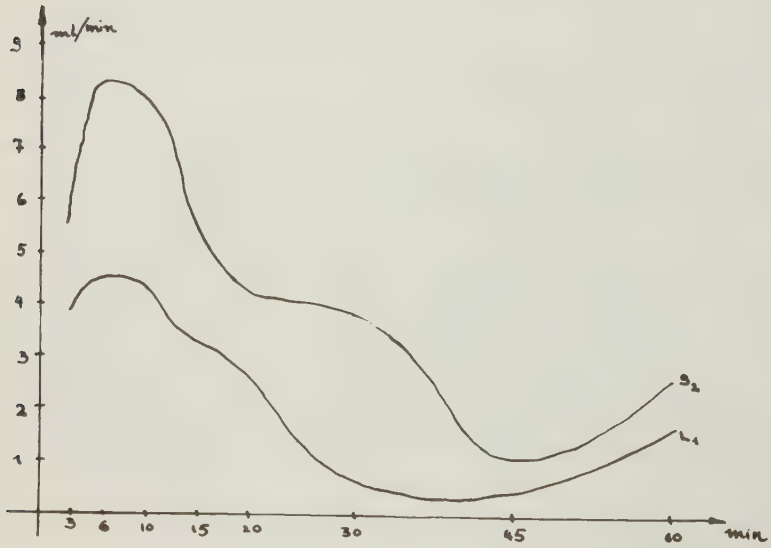



Abb.3

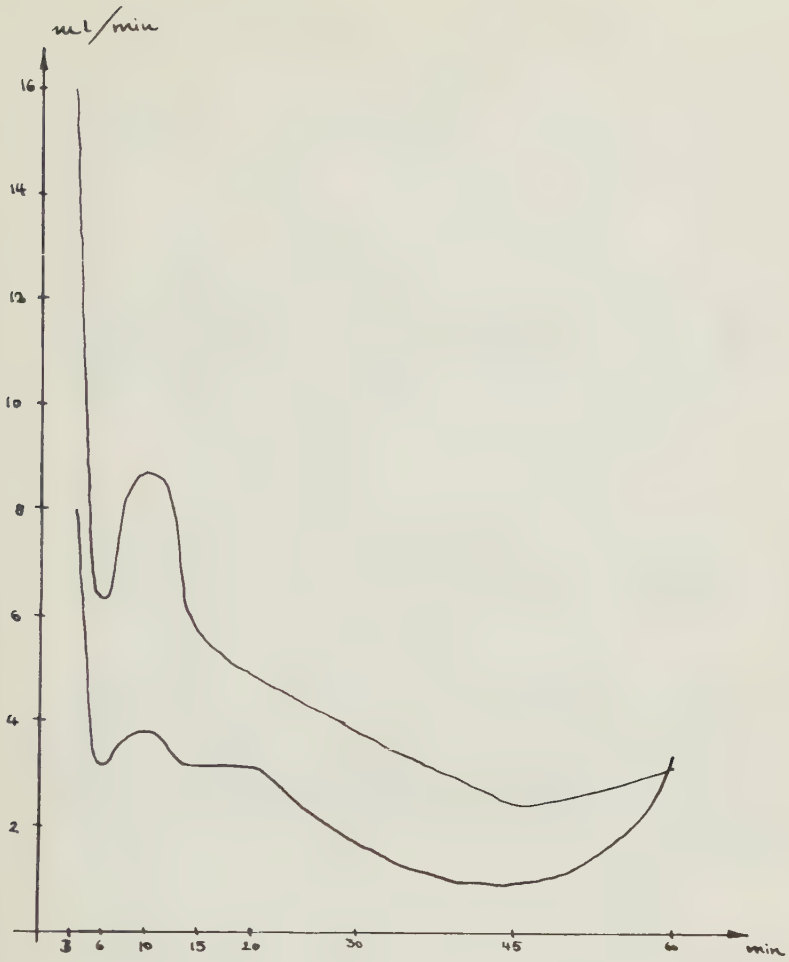



Abb.4
Vergleicht man in der zweiten Gruppe der Serie B (erst Schuß- dann Langsam-Injektion) die mittlere Magensaftproduktion (ml/min) zu den jeweiligen Entnahmezeiten (Abb.4), so liegen bis auf den 60 Min.-Wert alle Schußwerte um 54,5%

bis 180% -also im Durchschnitt um 109,5%- tiefer als die entsprechenden Werte bei Langsam-Injektion.
Die mittlere Magensaftproduktion der einzelnen Versuchspersonen dieser Gruppe liegt in jedem Fall bei der Langsam-Injektion deutlich über den entsprechenden Werten der Schuß-Injektion. (Tab.2)

| VP | S ml/min | L ml/min | Diff. [%] |
|---|---|---|---|
| VI | 10,7 | 12,86 | 20,2 |
| VII | 4,33 | 9,12 | 110,50 |
| VIII | 5,63 | 12,63 | 124 |

Tab.2

Die hier gefundenen Ergebnisse stehen nur so lange in völligem Widerspruch zu denen der Serie A und der ersten Gruppe der Serie B als man eine Abhängigkeit der quantitativen Magensaftsekretion von der Injektionsgeschwindigkeit annimmt.
Die Ergebnisse dieser beiden Versuchsreihen sprechen -unabhängig von der sekretorischen Ausgangssituation des Magens- dafür, dass der determinierende Parameter für die Veränderungen der quantitativen Magensaftproduktion allein die Injektionsfolge, nicht aber die Injektionsgeschwindigkeit ist. (Abb.5)

Serie B I
Langsam-Injektion vor Schuß-Injektion

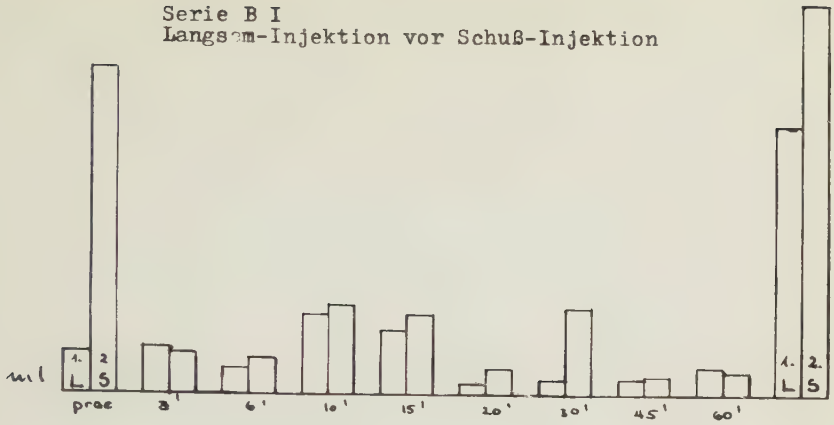
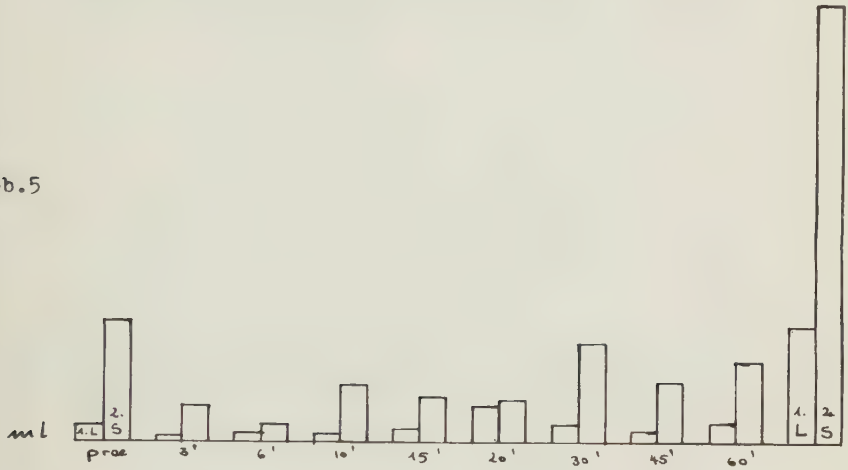
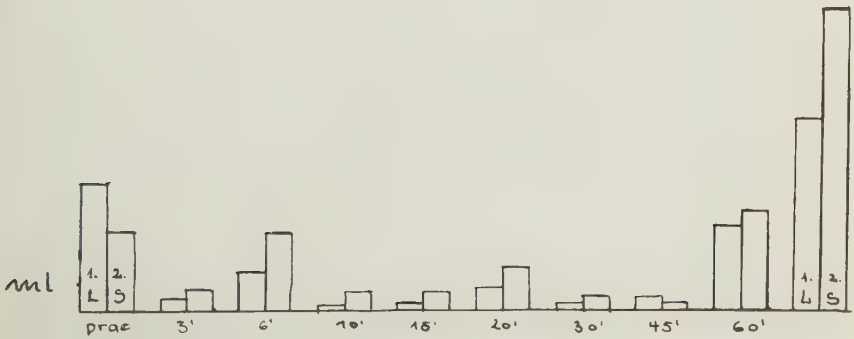


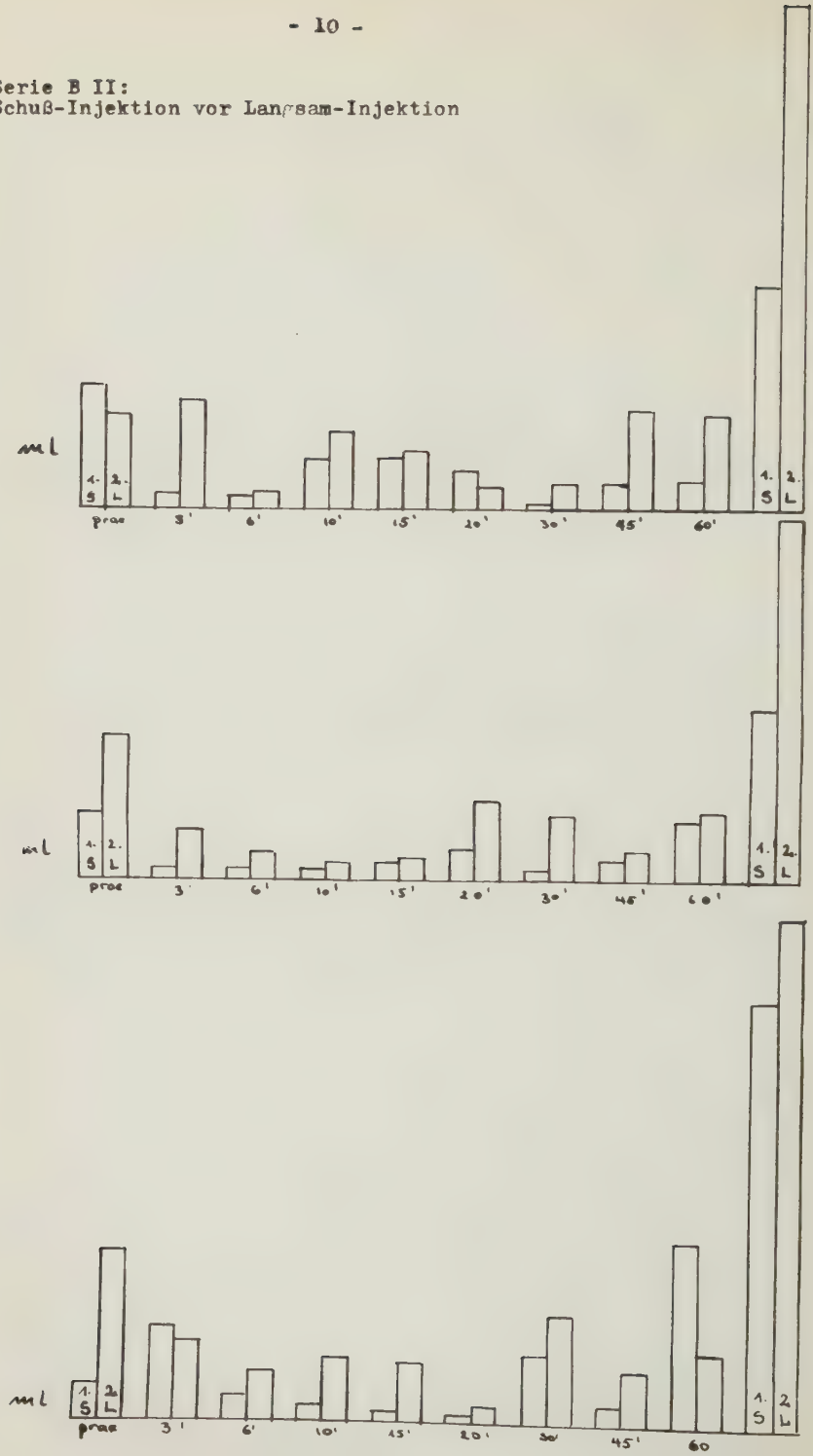

Abb.5



Serie B II:
Schuß-Injektion vor Langsam-Injektion

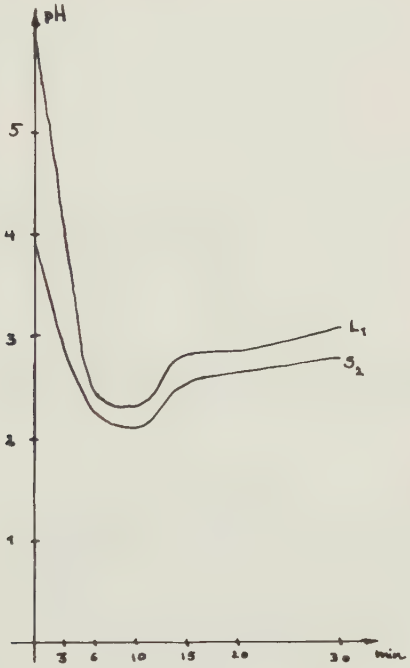
Abb.5a



Serie A

2. Qualitative Auswertung.
Ebenso wie bei der quantitativen Auswertung wurde bei dieser Serie lediglich eine Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit ohne Berücksichtigung der zeitlichen Reihenfolge der Applikationsarten untersucht.
Abb.6 zeigt die mittlere pH-Veränderung eines Versuchskollektivs zu den in der Abszisse angegebenen Zeitpunkten.

Abb.6




Zu jedem angegebenen Zeitpunkt liegen die pH-Werte nach Schuß-Injektion tiefer als nach der Langsam-Injektion.
Der Zeitpunkt des tiefsten pH-Abfalls liegt -unabhängig von der Applikationsart- bei 10 Minuten.
Vergleicht man den pH-Abfall vom Zeitpunkt 0 bis zum Zeitpunkt 10 Min., so zeigt sich bei der Langsaminjektion der grösste Abfall zwischen 3' und 6' (39,9%); bei der Schuß-

injektion liegt der grösste Abfall zwischen 0' und 3'. (Tab.3)

| | 0 - 3 [min] | 3 - 6 [min] | 6 - 10 [min] |
|---|---|---|---|
| L | 32,3 % | 39,9 % | 6,17 % |
| S | 29,0 % | 2,16 % | 4,97 % |

Tab.3
Prozentualer pH-Abfall zwischen den einzelnen Zeitpunkten in Serie A.

Serie B

2. Qualitative Auswertung.
Diese Serie lief ebenso wie bei der quantitativen Auswertung unter dem Gesichtspunkt der zeitlichen Reihenfolge der beiden Applikationsarten (Schuß- bzw. Langsam-Injektion).
Die erste Gruppe erhielt wie in Serie A zuerst die Langsam-, dann die Schußinjektion. In der zweiten Gruppe wurde die obengenannte Reihenfolge der Applikationsarten vertauscht.
Die Ergebnisse der ersten Gruppe decken sich völlig mit denen der Serie A. Das heisst im einzelnen:
Alle pH-Werte der erstgegebenen Injektion -in diesem Falle der Langsam-Injektion- liegen zu den entsprechenden Zeitpunkten höher als die korrespondierenden Werte der Zweitinjektion (Schuß). (Abb.7)
Keine Beeinflussung des Zeitpunktes des tiefsten pH-Abfalls durch die Injektionsgeschwindigkeit. (Abb.7)

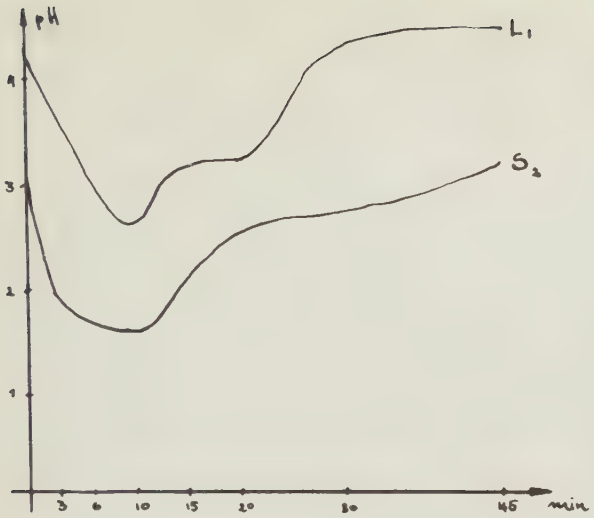


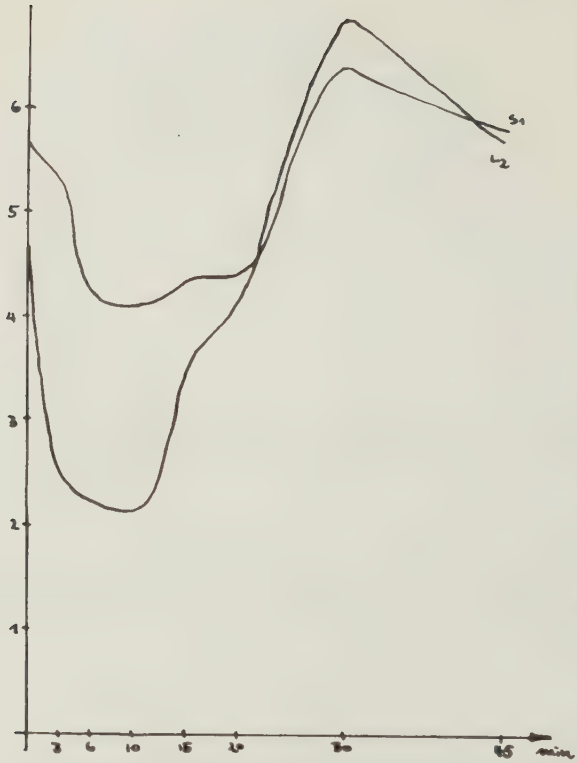

Abb.7
Der grösste pH-Abfall liegt bei der Erstinjektion (Langsam) zwischen 3' und 6', bei der Zweitinjektion (Schuß) zwischen 0' und 3'. (Tab.4)

| | 0 - 3 [min] | 3 - 6 [min] | 6 - 10 [min] |
|---|---|---|---|
| L | 14,9 % | 16,35 % | 15,34 % |
| S | 43,4 % | 11,15 % | 6,71 % |

Tab.4

Bei der zweiten Gruppe der Serie B (erst Schuß-, dann Langsam-Injektion) liegen alle pH-Werte der Schuß-Injektion höher als die entsprechenden Werte der Langsam-Injektion. Eine geringgradige Abweichung zeigt lediglich der 30-Minutenwert. (Abb.8)

Abb.8




Das Maximum des pH-Abfalls liegt in dieser Serie bei der Erstinjektion (Schuß) zwischen 3' und 6', bei der Zweitinjektion (Langsam) zwischen 0' und 3'. (Tab.5).

| | 0-3 min | 3-6 min | 6-10 min |
|---|---|---|---|
| S | 6,74 % | 20,3 % | 3,1 % |
| L | 46,3 % | 10,8 % | 5,83 % |

Tab.5

Ein Vergleich der Tab.5 mit den Tab.4 und 3 zeigt, dass in jedem Falle bei der Zweitapplikation -ohne Berücksichtigung der Injektionsgeschwindigkeit- der grösste pH-Abfall früher eintritt als bei der Erstapplikation.

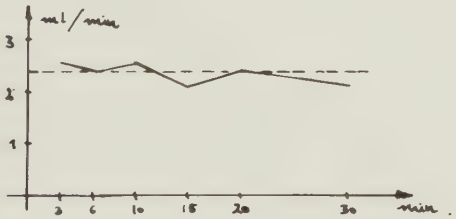
Berücksichtigt man nachträglich auch bei der Serie A die Reihenfolge der Injektionen, so kommt man in Übereinstimmung mit der Serie B zu dem Ergebnis, dass auch die Veränderungen der pH-Werte des Magensaftes nach Epontol-Injektionen nicht durch die Injektionsgeschwindigkeit sondern durch die Reihenfolge der Injektionen bestimmt werden.
Die jeweils zweite Injektion -ohne Berücksichtigung der Injektionsgeschwindigkeit- bewirkt den größeren Abfall des pH-Wertes.

Serie C:

Beeinflussung der qualitativen und quantitativen Magensaftproduktion durch Cremophor.

1. Quantitative Auswertung.
Abb.9 zeigt die mittlere Magensaftproduktion (ml/min) der Versuchspersonen zum Zeitpunkt der jeweiligen Magensaftentnahme nach Cremophorinjektion.

Abb.9



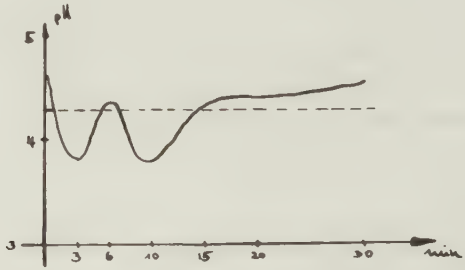

Die Kurve bewegt sich während der gesamten Versuchsdauer um einen physiologischen Mittelwert von 2,33 ml/min.
Die Abweichungen von diesem Mittelwert um +8,6% bzw. -12% liegen im Bereich der durch die Versuchsanordnung bedingten Abnahmeungenauigkeit.

Auf Grund dieses Ergebnisses kann eine Beeinflussung der quantitativen Magensaftproduktion durch Cremophor ausgeschlossen werden.

2. Qualitative Auswertung.

Abb.10 zeigt die mittlere Veränderung des Magensaft-pH-Wertes eines Versuchskollektivs während eines Zeitraumes von 30 Minuten.

Abb.10




Die Schwankungen der pH-Werte, die keinen zeitgebundenen, regelmässigen Verlauf erkennen lassen, liegen um einen Mittelwert von pH 4,27.

Abweichungen vom Mittelwert in beiden Richtungen liegen mit +10,05% bzw. -11,94% etwa im selben Bereich wie die entsprechenden Werte bei der quantitativen Auswertung. (+8,6%/-12%).

Die Ergebnisse der qualitativen Auswertung sprechen dafür, dass auch der pH-Wert des Magensaftes durch den Lösungsvermittler Cremophor nicht beeinflusst wird.

# D I S K U S S I O N

Die hier untersuchten Nebenwirkungen, d.h. die qualitative und quantitative Veränderung der Magensaftproduktion nach Epontol zeigte einen prinzipiell anderen Verlauf als bisher angenommen wurde.
Zwar erweckte die Serie A (Langsam-Injektion vor Schuß-Injektion) noch den Eindruck einer Abhängigkeit der untersuchten Magensaftveränderungen von der Injektionsgeschwindigkeit - jedoch konnte nach der Umkehrung der Reihenfolge der Injektionsgeschwindigkeiten (Schuß-Injektion vor Langsam-Injektion) diese Annahme nicht mehr aufrecht erhalten werden.
In früheren Arbeiten mehrerer Autoren+) wurde bereits auf eine Histaminfreisetzung nach Epontolinjektion verwiesen. Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang, dass es sich hierbei um freies, pharmakologisch aktives Histamin handelt (Doenicke u. Lorenz), da es nur unter dieser Bedingung zu einer signifikanten Magensaftproduktion kommt (Card und Marks, Clin.Scie. 1960). Berücksichtigt man diesen Faktor der Histaminliberation, so wird zwar die qualitative und quantitative Veränderung der Magensaftproduktion verständlich, nicht aber die eindeutig stärkeren Veränderungen bei der jeweiligen Zweitinjektion.
Wir versuchen diesen Vorgang über einen allergisierenden Prozess zu erklären, d.h. E p o n t o l wirkt in diesem Falle nicht nur als direkter Histaminliberator, sondern erzeugt durch eine Allergisierung der histaminfreisetzenden Zellverbände eine verstärkte Histaminfreisetzung und damit bei der Zweitinjektion eine verstärkte Veränderung der davon abhängigen Magensaftproduktion.
Da bekanntlich die allergische Reaktion auch von der persönlichen Reaktionslage der Versuchsperson abhängt, ergibt

---

+) Doenicke, Lorenz, Stalder, Murphy

eine Streuung des Eintritts der Sekretionsmaxima zwischen 3 und 10 Minuten bei den einzelnen Versuchspersonen keinen Widerspruch.
Da von anderen Autoren+) schon festgestellt wurde, dass nach Injektion von Cremophor keine eindeutige Histaminfreisetzung zustande kommt, spricht das Ergebnis der Versuchsserie C (alleinige Cremophorinjektion) für die oben vorgebrachte Theorie der Allergisierung; d.h. es kommt hierbei lediglich zu kleinen Schwankungen um den physiologischen Normbereich der qualitativen und quantitativen Magensaftproduktion.

---

+) Doenicke, Lorenz

# Z U S A M M E N F A S S U N G

I. Bei Epontol-Narkosen besteht kein Zusammenhang zwischen der Injektionsgeschwindigkeit und der qualitativen sowie quantitativen Veränderung der Magensaftsekretion, welche in diesem Falle als Parameter einer nachgewiesenen Histaminfreisetzung genommen wird.

II. Bei der qualitativen und quantitativen Veränderung der Magensaftsekretion nach Epontolnarkosen spielt die Injektionsfolge die entscheidende Rolle, d.h. die jeweils zweit-applizierte Injektion bewirkt -unabhängig von der Injektionsgeschwindigkeit- die stärkeren Veränderungen der Magensaftsekretion.

III. Der Lösungsvermittler Cremophor ruft keine Veränderungen der qualitativen und quantitativen Magensaftsekretion hervor.

# L I T E R A T U R


Patrick Murphy — Histamine in Anaesthesia (Brit.J.Anaesth. (1962), 34, 397)

A.Doenicke, W.Lorenz — Histaminfreisetzung und anaphylaktoide Reaktionen bei i.v.Narkosen ("Der Anaesthesist" 19.Bd.,Heft 11 1970)

A.Doenicke, J.Kugler, M.Laub — EEG-Untersuchungen während Epontol-Methoxyfluran-Narkose (Zeitschrift für praktische Anästhesie und Wiederbelebung, 3.Jahrgang, Heft 3

A.Doenicke, I.Krumey, J.Kugler, J.Klempa — Exp.Studies of the Breakdown of Epontol (Brit.J.Anaesth. (1968), 40, 415)

W.Lorenz, K.Pfleger — Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen (Klinische Wochenschrift, 46.Jahrgang, 2.Heft, 1968, S.57-71)

G.A.Stalder — Technik und Indikationen der Magensäurebestimmung (Schweizerische Med.Wochenschrift 98, Nr.7, 227-230 (1968) -Sonderdruck-)

Am Ende meiner Arbeit möchte ich es nicht versäumen, meinem hochverehrten Lehrer und Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. A. D o e n i c k e , Vorstand der Anaesthesieabteilung der chirurgischen Poliklinik München, für die Überlassung des interessanten Themas, die wohlwollende Einführung in dieses Arbeitsgebiet und das Interesse am Fortgang der Arbeit zu danken.

# L E B E N S L A U F

Am 27.11.1943 wurde ich als Sohn des Majors Herbert S c h m i d t und seiner Ehefrau Anna in Erlangen geboren. Als ich 5 Jahre alt war, verstarb mein Vater an Poliomyelitis.
Das erste Jahr meiner Volksschulausbildung verbrachte ich in Heilsbronn b.Ansbach. Nach unserem Umzug von Heilsbronn nach Bad Tölz besuchte ich die dortige Volksschule von der 2. bis zur 4.Klasse.
Nach einjährigem Besuch des Hum.Gymnasiums von Kloster Metten wiederholte ich aus persönlichen Gründen die 1.Kl. an der Oberrealschule von Bad Tölz.
Meine weitere Oberschulausbildung erfolgte an der Oberrealschule München-Pasing, wo ich im Jahre 1964 die Reifeprüfung ablegte.
Im gleichen Jahr erhielt ich die Zulassung für das Studium der Humanmedizin an der Universität München. Hier legte ich im Jahre 1970 das Staatsexamen ab.
Im Oktober 1970 trat ich in der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in München meine erste Stelle als Medizinalassistent an.
Vom April 1971 bis Oktober 1971 war ich auf der differentialdiagnostischen Abteilung des Zentral-Krankenhauses in München-Gauting als M.A. tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.
Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.